R2C : Rang A en NOIR - Rang B en BLEU - Rang C en VERT

ITEM 296 : AGRANULOCYTOSE MÉDICAMENTEUSE

Neutropénie (PNN < 1,5 G/L) ou **agranulocytose** (= neutropénie profonde de grade IV = PNN < 0,5 G/L).
Agranulocytose médicamenteuse : accident hématologique iatrogénique fréquent (2,4 % des accidents iatrogéniques), de mauvais pronostic = **5 % de décès** malgré une prise en charge précoce et adaptée.
Risque majeur quel que soit le mécanisme est infectieux = risque choc septique à BGN +++.

AGRANULOCYTOSE MÉDICAMENTEUSE

Agranulocytose toxique = Origine centrale

= **Mécanisme central par toxicité médullaire sur les précurseurs cellulaires touchant les 3 lignées (pancytopénie).**
- **Post-chimiothérapie** (plus fréquente) : effet indésirable prévisible et attendu.
- **Médicamenteuse accidentelle** (rare) : **psychotrope (phénothiazine), sels d'or, dérivés du chloramphénicol**…
- Pas de sensibilisation antérieure.
- **Dose-dépendante**, d'installation **progressive**, généralement **à J10** d'une chimiothérapie.
- Profondeur de l'aplasie (nadir) dépend de : âge, thérapeutiques antérieures, maladie causale, nature et dose de la chimiothérapie elle-même, statut (rémission ou non).

Agranulocytose immunoallergique = Origine périphérique

= Agranulocytose aiguë médicamenteuse.
= **Mécanisme immunoallergique périphérique** (haptène-carrier) : accident iatrogène suite à l'administration d'un médicament (non immunogène par lui-même), après une phase de sensibilisation parfois lointaine (plusieurs années).
- **Autres lignées épargnées** : **neutropénie isolée** ou **lymphopénie** associée.
- Délai de survenu : **1 à 3 semaines** après l'introduction du médicament (voire plus précocement si réintroduction d'un médicament), d'apparition aiguë et brutale.
- **Indépendante de la dose** reçue, d'**installation brutale** après un 1er contact sensibilisant.
- Médicaments : **antithyroïdien de synthèse**, **clozapine**, **défériprone**, **antibiotique** (**carbimazole, dapsone**, **pénicilline G fortes doses**), **diprydone**, **ticlopidine**, **procaïnamide**, **rituximab**, **sulfasalazine.**
- Critères d'imputabilités (peu utilisé) : **culture de progéniteurs médullaires** avec et sans sérum du patient et médicament, recherche d'**Ac anti-granulocytes** par IF ou immuno-enzymatiques.
- Faible incidence (2 à 16 cas/million/an).
- Surtout observée chez l'adulte avec une prédominance féminine.
→ Tout médicament est potentiellement dangereux.
→ Déclaration impérative à un centre de pharmacovigilance.
Mécanisme physiopathologique : contact sensibilisant avec médicament. Mécanisme « haptène carrier » : médicament non immunogène (haptène) mais le devient lors lésion à une protéine (carrier).

DIAGNOSTIC

SF

Syndrome infectieux : **fièvre** si **≥ 38,5 °C** ou **2 prises de température à ≥ 38 °C à au moins 1 heure d'intervalle.**
- **Infection localisée** (**cutanée, ORL, pulmonaire**…) ou **généralisée** (**bactériémie**, **choc septique**).
- **Critère de gravité** : localisations cutanées, pulmonaire et périnéale.
Absence de foyer infectieux local est habituelle à la phase initiale (pas de PNN = pas de pus).
3 tableaux cliniques :
. Fièvre cliniquement documentée (signes cliniques et/ou radiologiques sans documentation microbiologique) : 10 % cas.
. Fièvre microbiologiquement documentée (avec ou sans foyer) : 30 % cas.
. Fièvre d'origine inconnue (pas de documentation ni clinique ni microbiologique) : 60 % cas.
- **Lésions ulcéro-nécrotiques des muqueuses** hyperalgiques et creusantes (par déficit en PNN) : **angine ulcéro-nécrotique très évocatrice.**
- Tableau infectieux résistant à une antibiothérapie de première intention bien conduite.
Découverte fortuite sur une NFS de surveillance systématique (pendant une chimiothérapie ou un traitement à risque) : neutropénie symptomatique ou non.

SC

- Examen général : prise de température, PA, pouls, saturation.
- Recherche d'une **porte d'entrée infectieuse** : cutanée, pulmonaire, génito-urinaire, digestive…
- Recherche de **signes de choc septique** : hypotension, tachycardie, marbrures, défaillance multiviscérale.
- Recherche de **signes d'insuffisance des autres lignées** : hémorragie cutanéo-muqueuse, anémie.
- Recherche de **signe d'hémopathie** : ADP, hépatosplénomégalie.

PC

- **NFS + frottis sanguin** : PNN < 0,5 G/L (parfois à 0 dans les agranulocytoses médicamenteuses) ± atteintes des autres lignées si mécanisme toxique central.
- Bilan infectieux :
. Hémoculture périphérique ± centrale (PAC) : 2 paires aérobie/anaérobie à 30 min ou 1 h d'intervalle.
. Recherche de porte d'entrée systématique : **RP, ECBU, coproculture, prélèvement de gorge.**

Myélogramme

= indispensable en dehors d'un contexte de chimiothérapie (dans les délais attendus).
Rôle **diagnostique** (confirme l'atteinte de la lignée granuleuse), **pronostique** (évalue le début de la régénération de cette lignée avec la présence des promyélocytes notamment) et **étiologique** (éliminer les diagnostics différentiels).
- **Agranulocytose médicamenteuse d'origine immunoallergique** : **moelle de richesse diminuée, sans précurseurs de la lignée granuleuse OU aspect de pseudo-blocage de maturation au stade promyélocyte** (début de reprise de la granulopoïèse).

DD			→ La cause médicamenteuse est l'étiologie prédominante d'**agranulocytose acquise et isolée de l'adulte.** - **Leucémie aiguë** ou **syndromes myélodysplasiques** révélée par une agranulocytose (rare) : diagnostic au myélogramme. - **Neutropénie secondaire à une infection virale** : n'atteint généralement pas le stade d'agranulocytose. - **Agranulocytose par infection bactérienne septicémique très sévère** (exceptionnel). - Neutropénie ancienne et stable chez un sujet africain : **neutropénie ethnique**, parfois profonde.
ÉVOLUTION	Post-chimiothérapie		- Durée d'agranulocytose variable selon l'intensité de la chimiothérapie délivrée : de quelques jours (< 7 jours, plutôt chimiothérapie de cancer solide) à plusieurs semaines (plutôt chimiothérapie d'induction des hémopathies malignes).
	Aplasie médullaire médicamenteuse accidentelle		- **Arrêt immédiat et définitif du médicament présumé.** - En l'absence de **restauration hématopoïétique spontanée** : traitement identique aux aplasies médullaires graves. - G-CSF : intérêt controversé.
	Agranulocytose aiguë médicamenteuse		- **Arrêt immédiat et définitif du médicament responsable** : PNN > 0,5 G/L en **8 à 10 jours**, puis **normalisation rapide** (plus rapide en cas de pseudo-blocage de maturation), parfois suivi d'une **monocytose** (précédant de 48 h la réapparition des PNN dans le sang), puis d'une **myélémie** avec **polynucléose neutrophile transitoire** (« de rebond »). - G-CSF : intérêt controversé. - Remise d'un certificat relatant l'accident intervenu, avec **contre-indication au médicament.**
TTT	Mise en condition		= **Urgence thérapeutique** → hospitalisation immédiate en cas de neutropénie fébrile post-chimiothérapie (hors forme peu grave) ou d'agranulocytose fébrile ou non hors contexte de chimiothérapie. - **Isolement protecteur** : chambre seule/chambre ventilée par air stérile (pression positive ou flux luminaire) si agranulocytose de > 7 jours pour le risque fongique. - Mesures de réanimation si besoin : oxygénothérapie, remplissage vasculaire… - Traitement symptomatique : **antalgique, antipyrétique**… - **Arrêt de tous les médicaments en cause ou présumés.**
	Cause immunoallergique	TTT médical	**= Antibiothérapie probabiliste** active sur les CG+ et les BG- (après prélèvement) : IV, bactéricide, synergique. - En l'absence d'ATCD infectieux à BMR et de voyage en pays de forte endémie de BMR : **monothérapie** par bêtalactamine antipyocyanique : uréïdopénicilline, C3G, C4G, carbapénèmes. - Ajout de **vancomycine** si suspicion d'infection de cathéter, d'infection cutanée ou présence de signes gravité hémodynamique ou respiratoire. - Ajout d'un **aminoside** si instabilité hémodynamique. - Adaptation secondaire à l'antibiogramme. - Arrêt ATB : • En l'absence de documentation : lorsque PNN > 0,5 G/L et apyrexie stable. • En cas de documentation : durée du traitement est celle qu'aurait reçu un patient non neutropénique. • Persistance d'une fièvre isolée (pas de nouveau signe clinique et pas de signe de gravité) n'est pas un critère pour escalader l'antibiothérapie.
		Mesures associées	- **Enquête étiologique** d'imputabilité au médicament. - **Déclaration à la pharmacovigilance.** - **Liste des médicaments contre-indiqués + éducation sur l'automédication.**
	Post-chimio-thérapie	Si signes de gravité cliniques	**Antibiothérapie probabiliste en hospitalisation** : identique à immunoallergique.
		Sans signe de gravité	= **Sans signe clinique de gravité**, de durée prévisible < 7 jours. - **Antibiothérapie probabiliste en ambulatoire** : **Augmentin® + fluoroquinolone.** - Si fièvre persistante > 48 h ou apparition de signe de gravité → **hospitalisation.**
		Mesures associées	- **Report de la cure** de chimiothérapie prévue initialement. - Administration de **G-CSF** lors des prochaines cures (réduire la durée de la neutropénie de 48 h) : . Curatif : au moment de la neutropénie fébrile. . Prophylaxie primaire ou secondaire : en fonction du risque attendu de neutropénie fébrile.
		Prévention	- **NFS** à réaliser **24-48h avant chaque cure.** - Remettre une **ordonnance de NFS** après chaque cure, à faire si **fièvre > 38°.**

APLASIE MÉDULLAIRE

Aplasie médullaire = insuffisance de production des cellules sanguines par insuffisance médullaire quantitative (atteinte de la cellule souche hématopoïétique).
- Rare (2 cas/millions d'habitants/an en Europe), 2 pics d'incidence = sujet jeune et sujet > 50 ans.

DIAGNOSTIC	C			- **Syndrome anémique** : asthénie, pâleur, dyspnée, souffle systolique fonctionnel, angor. - **Syndrome hémorragique cutanéo-muqueux.** - **Infections.**
	PC	**NFS**		- **Pancytopénie** : anémie arégénérative, thrombopénie, neutropénie. ➝ possible bicytopénie à la phase précoce. - **Taux de lymphocytes** généralement normal. - Sans myélémie ni cellules anormales circulantes.
		Myélogramme		- **Déficit cellulaire** touchant les 3 lignées myéloïdes : moelle **hypoplasique** (20 à 40 % de cellularité médullaire), **aplasique** (< 20 % de cellularité) ou **désertique** (moelle « de sureau »). ± Augmentation relative du taux de lymphocytes médullaires (sans aspect anormal). - Absence de cellules anormales (leucémie aiguë ou myélodysplasie). - **Caryotype médullaire** systématique à la recherche d'un **syndrome myélodysplasique** (évolution clonale).
		BOM		= Biopsie Ostéo-Médullaire (BOM) **indispensable** pour affirmer le diagnostic. - Moelle pauvre. - Élimine une **fibrose médullaire** ou un **envahissement métastatique.**
		Bilan		- Bilan préthérapeutique : bilan prétransfusionnel, groupage HLA pré-allogreffe.
			Bilan étiologique	- **Bilan hépatique, sérologies virales VHB, VHC, EBV, parvovirus, CMV et VIH.** - Recherche d'un **clone HPN** : **immunophénotypage CD55 et CD59.** - **Examen cytogénétique sanguin** (anomalie dans 10 % des cas) : excès de cassure chromosomique avec la mitomycine C (**maladie de Fanconi**).
	Index de Camitta			= **Aplasie médullaire sévère** : dans 2/3 des cas. - Richesse médullaire **< 25 %.** - 2 critères/3 : PNN < 0,5 G/L et/ou plaquettes < 20 G/L et/ou réticulocytes < 20 G/L.
DD	= **Insuffisance médullaire à moelle riche** : - **Envahissement médullaire** : hémopathie maligne, métastase de cancer solide… - **Syndrome myélodysplasique**, notamment de **forme hypoplasique.** - **Carence en vitamine B9** et/ou **vitamine B12.**			
CAUSE	Congénital (rare)			- **Maladie de Fanconi** = chez l'enfant ou l'adulte jeune < 40 ans : retard staturo-pondéral, syndrome malformatif, tâches « café au lait », malformations rénales, cardiaques et osseuses. - **Dyskératose congénitale de Zinsser-Engman-Cole.**
	Acquis			- **Idiopathique** principalement = > 80 % des cas : par mécanisme auto-immun. - Iatrogène : **chimiothérapie antitumorale, chloramphénicol, colchicine, sels d'or, D-pénicillamine, antithyroïdiens de synthèse, phénylbutazone, colchicine, sulfamides…** - Toxique : **benzène, radiations ionisantes.** - Infectieuse : **hépatite virale**, **EBV**, **VIH**, **CMV**, **parvovirus B19.** - **Thymome.** - **Hémoglobinurie paroxystique nocturne.**
TTT	Traitement symptomatique			- **Transfusion sanguine** (produits irradiés). - **Traitement anti-infectieux** si fièvre. - **G-CSF** uniquement en cas d'infection sévère.
	Traitement étiologique			- **Retrait de l'agent causal** dès que possible. - Aplasie sévère : . **Traitement immunosuppresseur : sérum anti-lymphocytaire + ciclosporine.** **. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques** si aplasie grave < 50 ans.